

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-502793

(P2001-502793A)

(43) 公表日 平成13年2月27日 (2001.2.27)

(51) Int.Cl.⁷

識別記号

F I

テマコード* (参考)

G 0 1 N 31/20

G 0 1 N 31/20

B 0 1 L 3/00

B 0 1 L 3/00

G 0 1 N 21/07

G 0 1 N 21/07

21/11

21/11

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 28 頁)

(21) 出願番号 特願平10-515430
(86) (22) 出願日 平成9年9月29日 (1997.9.29)
(85) 翻訳文提出日 平成11年3月26日 (1999.3.26)
(86) 国際出願番号 PCT/GB97/02661
(87) 国際公開番号 WO98/13684
(87) 国際公開日 平成10年4月2日 (1998.4.2)
(31) 優先権主張番号 9620278.3
(32) 優先日 平成8年9月28日 (1996.9.28)
(33) 優先権主張国 イギリス (GB)
(81) 指定国 EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), JP, KR, SG, US

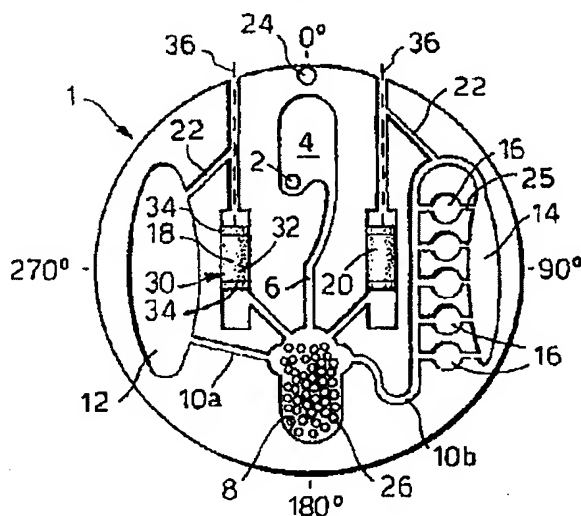
(71) 出願人 セントラル リサーチ ラボラトリーズ
リミティド
イギリス国, ミドルセックス ユービー3
1エイチエイチ, ヘイズ, ドゥリー ロード
(72) 発明者 シッパルド, アラスデアー
イギリス国, パークシャー エスエル6
1エックスエル, メイデンヘッド, ホース
ガーズ ドライブ 18
(74) 代理人 弁理士 石田 敬 (外4名)

(54) 【発明の名称】 化学分析用の装置及び方法

(57) 【要約】

本発明は化学分析のための装置及び方法に関する。好適な態様において、本発明は一体成形されたチャンパー (8)、流路 (10a及びb)、リザーバー (12) 及び分析用セル (16) を有するディスク形状部材 (1) を含んで成る。血液サンプルを当該装置の中に導入し、そして遠心にかけて血球を血清から分離させる。次いで血清を、例えば血清の状態を確立するため、いくつかの工程及び/又は検査にかける。本発明は、サンプルをある領域内に流入させ、次いでそこから流出させ、そしてそれが再びその領域内に流入させる又はすることを可能とすることにより、所定の工程、例えば臨床試験又は反応を反復できるようにすることにより従来技術のシステムの問題を解消する。かくして、洗浄又はすすぎが可能となる。任意的に、ディスク (1) の中に収容されたシール化ピストン (32) は液体試薬又は溶媒もしくは水を含む。試薬が表面にコーティングされたビーズ (26) のマトリックスが反応チャンパーの中に配されていてよい。

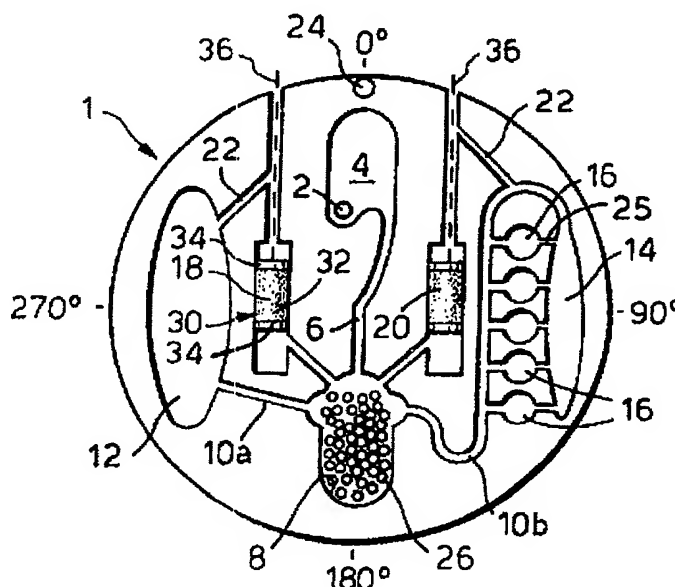
Fig.1.





INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : G01N 21/07, B01L 3/00	A1	(11) International Publication Number: WO 98/13684 (43) International Publication Date: 2 April 1998 (02.04.98)
(21) International Application Number: PCT/GB97/02661 (22) International Filing Date: 29 September 1997 (29.09.97) (30) Priority Data: 9620278.3 28 September 1996 (28.09.96) GB (71) Applicant (for all designated States except US): CENTRAL RESEARCH LABORATORIES LIMITED [GB/GB]; Dawley Road, Hayes, Middlesex UB3 1HH (GB). (72) Inventor; and (75) Inventor/Applicant (for US only): SIBBALD, Alastair [GB/GB]; 18 Horseguards Drive, Maidenhead, Berkshire SL6 1XL (GB). (74) Agent: LEAMAN, Keith; QED Patents Limited, Dawley Road, Hayes, Middlesex UB3 1HH (GB).		(81) Designated States: JP, KR, SG, US, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limits for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>
(54) Title: APPARATUS FOR AND METHOD OF CHEMICAL ANALYSIS (57) Abstract <p>The invention relates to an apparatus and method for chemical analysis. In a preferred embodiment the invention comprises a disc shaped member (1) which has a chamber (8), pathways (10a and b), reservoir (12) and analysis cells (16) formed integrally therewithin. A blood sample is introduced into the apparatus and is centrifuged so as to separate blood cells from serum. Serum is then subjected to a number of processes and/or tests, for example, in order to establish the state of the serum. The invention overcomes problems of prior art systems by being able to repeat certain processes, for example cyclical tests or reactions, by causing or permitting a sample to flow into a region or volume then allowing it to flow out, then allowing it to flow into the region or volume again. Thus washing or rinsing is possible. Optionally sealed pistons (32) which are housed in the disc (1) contain liquid reagents or solvents or water. A matrix of beads (26) whose surface has been coated with a reagent may be disposed in a reaction chamber.</p>		



【特許請求の範囲】

1. 化学分析用装置であって、反応チャンバーが中に設けられている部材を含んで成り、当該部材は少なくとも1個の分析用セル、少なくとも1個のリザーバー及び少なくとも1個の遠心チャンバーと流体連絡しており、当該少なくとも1個の遠心チャンバーは入口ポートを介してサンプルを受容するように仕上げられており、従って使用の際、当該部材が第一配向に置かれている場合当該サンプルは当該遠心チャンバーを通して当該反応チャンバーに流れ込み；当該部材が第二配向に置かれている場合当該サンプルは当該反応チャンバーから第一リザーバーに流れ込み；当該部材が第三配向に置かれている場合当該サンプルは当該リザーバーから当該反応チャンバーに流れ込み；そして当該部材が第四配向に置かれている場合当該サンプルは当該反応セルから少なくとも1個の分析セルに流れ込む；装置。

2. 前記第一及び第三配向が実質的に同一であり、それ故前記サンプルが前もって侵入したチャンバー又はリザーバーにもどる又はもどることを可能にする、請求項1記載の装置。

3. 前記部材が反対方向において、当該部材を支持する遠心器の角速度より小さい角速度において回転可能である、請求項1又は2記載の装置。

4. 化学分析のための装置であって、遠心チャンバーと連絡しているサンプル入口ポート、流路を介して当該遠心チャンバーと連絡している反応チャンバー及び流路を介して当該反応チャンバーと連絡している少なくとも1個の分析用セルが中に設けられている回転可能部材を含んで成り、ここで当該回転可能部材は、使用の際、分析すべきサンプルを当該遠心チャンバー内で遠心分離させるように

遠心され、そしてここで当該回転可能部材は固定且つ所定の円弧を描いて鉛直面において少なくとも部分的に回転するようその後段階進行することができ、これにより当該分析用のサンプルは重力の力で当該反応チャンバーの中へと流れ込み、1又は複数種の試薬と反応し、次いで当該反応チャンバーの生成物が当該少なくとも1個の分析用セルへと流れ込む、装置。

5. 前記回転可能部材が好適には平らなディスクの形態にある、請求項2又は

3 記載の装置。

6. 前記部材が、可視波長バンドの放射線が実質的に透過性である少なくとも一枚の表層を有する合成プラスチック材料を含んで成る、先の請求項のいずれか1項記載の装置。

7. 複数のビーズ又は粒子が供されており、使用の際、前記反応チャンバーの中で、当該ビーズ又は粒子がその表層上に試薬が配されている、先の請求項のいずれか1項記載の装置。

8. 化学分析のための装置であって、表層上で試薬を受容するためのビーズの凝集体を含む反応チャンバー、及び流路を介して当該反応チャンバーと連絡している少なくとも1個の分析用セルが中に設けられている回転可能部材を含んで成り、ここで当該回転可能部材は固定且つ所定の円弧を描くような回転のために段階進行でき、これにより当該反応チャンバーの生成物はその後当該少なくとも1個の分析用セルの中に流れ込むことができる、装置。

9. 流体貯蔵手段が供されており、当該流体貯蔵手段の圧縮により流体が1又は複数のチャンバーの中へと放出される、先の請求項のいずれか1項記載の装置。

10. 化学分析のための装置であって、反応チャンバー、流路を介して当該反応チャンバーと連絡している少なくとも1個の分析用セル、及びサンプルに作用させるための1又は複数種の液体を当該反

応チャンバーに導入するための貯蔵手段を含んで成り、ここで当該貯蔵手段はチャンバー内に装着されるようになっている圧縮可能開放セル部材を含んで成り、当該貯蔵手段は、使用の際、液体を含み、これによりそれを圧縮すると当該液体は当該反応チャンバーと連絡する流路へと放出されるようになっている、装置。

11. 前記ビーズが球状であり、そして0.1mm～3mmの平均直径を有する、請求項7又は任意のその従属項記載の装置。

12. 前記ビーズの平均直径が0.5～0.7mmである、請求項11記載の装置。

13. 前記流体貯蔵手段が長い形状を有し、そして2つの対立端がシールされている、請求項9記載の装置。

14. 前記部材が実質的に平らな縁を有する多角形である、請求項1記載の装置。
15. 前記チャンバー及び流路を閉じるために前記部材の上面に結合したプレートキャップ部材を含む、請求項1, 4, 8又は10記載の装置。
16. 一式の分析用セルを含み、各セルが前記反応チャンバーと連絡している相対的に広いボアの入口路及び廃棄物リザーバーと連絡している相対的に狭いボアの出口路を有する、先の請求項のいずれか1項記載の装置。
17. 請求項1～16のいずれか1項記載の装置を遠心ローターに装着するためのアダプタープレート。
18. 請求項17記載のアダプタープレート及び請求項1～16のいずれか1項記載の装置を含む遠心器であって、当該遠心器は、相対的にゆっくりとした時計方向及びゆっくりとした反時計方向での前記部材の回転を可能にする高速遠心モード及び反対方向における相対的に低速の段階進行モードで選択的に作動されるようにコントロー
- ル可能となっている、遠心器。
19. 化学分析の方法であって、鉛直面における成分を少なくとも有する回転のために装着された回転可能部材を用意する、ここで当該回転可能部材はその中に遠心チャンバー、流路を介して当該遠心チャンバーと連絡している反応チャンバー及び流路を介して当該反応チャンバーと連絡している少なくとも1個の分析用セルが設けられている；
- 分析用サンプルを当該遠心チャンバーの中に導入し、そして当該回転可能部材を遠心させて当該サンプルの遠心操作を行う；
- 遠心操作を止め、そして当該部材を所定の円弧を描くように回転させ、遠心物を重力により流路を介して当該反応チャンバーへと流れ込ませる；
- 当該反応チャンバー中の当該遠心物を1又は複数種の試薬で処理する；そして
- 当該回転部材を所定の円弧を描くように回転させ、当該反応チャンバーの内容物が重力により当該少なくとも1個の分析用セルの中へと流れ込むようにする；
- ことを含んで成る方法。

20. 前記少なくとも1個の分析用セルからシグナルを獲得し、そしてこのシグナルを通信回線を利用して離隔地へと伝達する工程を含む、請求項19記載の方法

21. 診断方法である、請求項19又は20記載の方法。

22. 図面に実質的に記載の通りの装置。

23. 図面に実質的に記載の通りの方法。

【発明の詳細な説明】

化学分析用の装置及び方法

本発明は化学分析、そしてより詳しくは、しかしながら排他的にではなく、生化学分析のための装置及び方法に関する。

化学分析における流行は「ワンショット」用途を意図するアッセイ方法及び分析手段の開発にある。かかる装置において、分析手段は分析が実施された後に、生物学的サンプル自体と一緒に廃棄される。これは作業者の観点からは、維持及び校正すべき設備がない点で好都合であり、そして衛生面において極めて重要である。更なる利点は連続サンプル間でのDNA検査において重要な問題である交差汚染の排除である。

ウェットケミストリー分析システムの一般的な特徴は、分析物が、1又は複数種の試薬と一緒に、一連の様々な手順、例えば混合、濾過、デカンテーション、計量及び分割に連続的に処されることにある。より発達したアッセイ方法、例えばDNAのポリメラーゼ連鎖反応(PCR)塩幅はサンプルを何回もの熱サイクルに付することを必要とし、そしてこの反応又はアッセイの最終生成物を検出するために一般に光学的手段が利用されている。

簡単に述べると、流体取扱い手段のいく通りかの形式が、たとえアッセイ自体が適用範囲及び目的において異なりうるときでさえも、ほとんどのアッセイ系の一般的且つ重要な特徴となっている。

米国特許US-A-5,160,702(Molecular Devices Corp)には分析のためのサンプルを合成プラスチックディスクの中の小さなセルの中に導入するアナライザーが記載されている。このサンプルは次に毛細管作用と遠心力との様々な組合せにより一連の隣接セルに通される

。遠心力はディスクをその中点を中心に遠心させることにより作られる。隣接セルは分析溶液から固体及び様々な密度の材料を分離する等の様々な機能を発揮するように形状どられている。

しかしながら、実際には、モルド成形したプラスチック装置の中に形成された毛細管を利用する場合、いくつかの不利益がある。その一部を下記に列挙する：

1. 毛細管は合成プラスチックの中で正確にモルド成形するのが困難である。
2. 狭いチャンネルは非常にふさがり易い。
3. 合成プラスチック表層の湿潤性（それ故、毛細特性）は変動しうる。
4. 毛細流を逆転させるには非常に大きな圧力勾配が必要とされる。
5. 流路における毛細作用の結果、横漏れが起こることなくマルチ部材毛細セルアセンブリーを連結させ合うことは困難である。

6. 任意の反応過程の目視観察はディスクの遠心のため困難である。

7. 流体を放出させるための遠心力の利用は選択的でないため、試薬流体の貯蔵及び導入に制約がある。例えば、2以上の破壊可能シール（これらは試薬の中身をシールする）を一定のg力をかけて開くと、これらのシールは一緒に破壊されるであろう。このことは、異なるg力で引くシールを配備するのは通常でないからである。

また、様々なg力を供する遠心作用の利用は、モーターへの電力の制御が困難且つ高額であり、そして比較的大きなかさ高い電気モーターを要するという点で不利である。

米国特許US-A-5,162,237(Miles Inc)は長方形カセットを開示しており、その中に血液サンプルを1又は複数種の試薬との混合のた

めに導入する。混合の後に目視検査又は光学測定を行う。このカセットは、流体オプストラクターを含むアセンブリーを前後にゆらし、流体を混合させることにより様々な流体を効果的に混合するものと考えられている。

どの従来技術のシステムを利用してもコントロールできた順序で複数の別々の処理工程を実施することはできない。

本発明の目的は複数の処理工程を有するウェットケミストリーアッセイを実施するためのコンパクト装置及び方法の提供にあり、これらの装置及び方法は多種多様なアッセイタイプのための形式をとることができる。更に、この装置は所望通りに安価であり、操作し易く、そして実験室外での利用に適する。

本発明に従うと、反応チャンバーが中に設けられている部材を含んで成る化学分析用装置を提供し、当該部材は少なくとも一個の分析用セル、少なくとも1個

のリザーバー及び少なくとも1個の遠心チャンバーと流体連絡しており、当該少なくとも1個の遠心チャンバーは入口ポートを通じてサンプルを受容するようになっており、これにより、使用の際、当該部材が第一配向において設置されている場合サンプルはかかる遠心チャンバーを通過して当該反応チャンバーに入り込み；当該部材が第二配向において設置されている場合サンプルは当該反応チャンバーから第一リザーバーへと流れ込み；そして当該部材が第三配向において設置されている場合サンプルはリザーバーから当該反応チャンバーへと流れ込み；そして当該部材が第四配向において設置されている場合サンプルは当該反応セルから少なくとも1個の分析用セルへと流れ込むことができるようになっている。

好ましくは、この第一及び第三配向は実質的に同一であり、それ故サンプルは先のチャンバーにもどるようになっている又はもどる

ことが可能となっている。

特に好適な態様において、当該部材は、それを支える遠心の角速度より小さい角速度で反対方向に回転可能である。かくして、当該部材を一の配向から別の配向に至る反復サイクルにかけることにより、例えばサンプルの洗浄又はすすぎを達成することが可能である。好都合には、当該部材の…の配向から別の配向への移動は、当該部材を所定の経路、例えば円弧を描いて段階進行させることにより達成される。

上記の装置は化学品の分析及び／又は病気の診断に利用できる。

リザーバー、チャンバー及び経路はそれらが当該部材を基準とする基高レベルから様々な高さにするように規定されうる。流路又は導管の接続は傾斜しているか、又は全ての構成が一のレベルに属するようになっていてよい。

本発明の別の観点に従うと、化学分析用装置であって：遠心チャンバーと連絡しているサンプル入口ポート、流路を介して当該遠心チャンバーと連絡している反応チャンバー及び流路を介して当該反応チャンバーと連絡している少なくとも1個の分析用セルが中に設けられている回転可能部材を含んで成る装置を提供し、ここで当該回転可能部材は、使用の際、分析すべきサンプルを当該遠心チャンバー内で遠心分離させるように遠心され、そしてここで当該回転可能部材は固定

且つ所定の円弧を描いて鉛直面において少なくとも部分的に回転するようその後段階進行することができ、これにより当該分析用のサンプルは重力の力で当該反応チャンバーの中へと流れ込み、1又は複数種の試薬と反応し、次いで当該反応チャンバーの生成物は当該少なくとも1個の分析用セルへと流れ込む。

本発明の更なる観点に従うと、化学分析の方法であって：鉛直面

における成分を少なくとも有する回転のために装着された回転可能部材を用意する、ここで当該回転可能部材はその中に遠心チャンバー、流路を介して当該遠心チャンバーと連絡している反応チャンバー、及び流路を介して当該反応チャンバーと連絡している少なくとも1個の分析用セルが設けられている；

分析用のサンプルを当該遠心チャンバーの中に導入し、そして当該回転可能部材を遠心させて当該サンプルに遠心操作を及ぼす；

当該部材の遠心を止め、そして当該部材を第一の所定の円弧を描くように回転させ、遠心物が重力により流路を介して当該反応チャンバーへと流れ込む又は流れ込むことが可能となるようにする；

当該反応チャンバー中の遠心物を1又は複数種の試薬で処理する；そして

当該部材を第二の所定の円弧を描くように回転させ、当該反応チャンバーの内容物が重力により当該少なくとも1個の分析用セルの中へと流れ込む又は流れ込むことが可能となるようにする；

ことを含んで成る方法を提供する。

好ましくは、当該部材は複数の回転及び反対方向回転工程に付され、これにより反応チャンバー中のサンプルが反応及び／又は処理の反復セットに付される又は付されることが可能となる。その例は、サンプルが支持体に化学的に結合されているとき、例えばビーズの表層に固定され、そしてビーズの洗浄及びすすぎ工程を繰り返し行うときである。

かくして、本発明を利用して、コントロールできた連続処理工程が実施できる。サンプルは、毛細力が流路を妨害することのないほどに十分に大きい直径である流路を通じて重力により移動しうる。一般に、流路は直径約1mmとする。より詳しくは、流路は直径0.5mmより大とする。

回転可能部材は好ましくは平らなディスクの形態とし、それは可視波長の放射線が実質的に透過性である少なくとも一の表層を有する合成プラスチック材料より成る。この透明表層は目視検査を可能とし、そして反応の進行の監視を可能とする。最も好ましくは、この部材は汚染を避けるために一回の分析毎に廃棄する。

本発明の好適な態様において、当該反応チャンバーは小ガラス又はセラミックビーズの凝集体を含み、それらには試薬、例えば抗体がコーティングされているか、又は操作中にそれらに試薬を適用してよい。かかるガラス又はセラミックビーズ（以降、マイクロビーズと呼ぶ）のかかる利用は流体を反応チャンバーに通し、そしてこれらのビーズにより規定されるマトリックスを通じて濾過されるときに自然乱流を引き起こす。また、これらのビーズはサンプル流体に対して試薬を大きな表面積で曝露させる。ビーズを利用すると、流体における全ての地点から最も近接したビーズ表層に至る比較的短い拡散経路ができる。実際には、ビーズ間距離は10マイクロチン程度である。

更なる観点に従うと、本発明は化学分析用装置であって、表層上で試薬を受容するためのビーズの凝集体を含む反応チャンバー、及び流路を介して当該反応チャンバーと連絡している少なくとも1個の分析セルが中に設けられている回転可能部材を含んで成る装置を提供し、ここで当該回転可能部材は固定且つ所定の円弧を描くような回転のために段階進行でき、これにより反応チャンバー生成物は当該少なくとも1個の分析セルの中へと流れ込む。

好適な態様に従うと、当該回転可能部材の中に1又は複数の圧縮可能な開放セル構造体、例えばスポンジを設け、その中に液体試薬を貯蔵させることにより、液体試薬は当該反応チャンバーの中に導入される。液体を受容及び貯蔵するためのピストン又はその他の手

段を当該開放セル部材を圧縮するために設けてよく、これにより液体（それは試薬のすすぎ媒体であってよい）を当該反応チャンバーに連絡している流路の中へと絞り入れることができる。かかるピストンは複数設けてよい。特に好適な態様において、第一及び第二開放セル部材が別のシリンダーに設けられていており

、それぞれは互いと異なる液体試薬を含み、それと共に第一及び第二ピストンにより独立式に作用可能式となっている。

本発明の更なる別の観点に従うと、化学分析用装置であって、反応チャンバー、流路を介して当該反応チャンバーと連絡している少なくとも 1 個の分析セル、及びサンプルに作用させるための一又は複数種の液体を当該反応チャンバーに導入するための貯蔵手段を含んで成る装置を提供し、ここで当該貯蔵手段はチャンバー内に装着されるようになっている圧縮可能開放セル部材を含んで成り、当該貯蔵手段は、使用の際、液体を含み、これによりそれを圧縮すると当該液体は当該反応チャンバーと連結する流路へと放出されるようになっている。

本発明は当該部材を遠心器に接続するためのアダプターにまで及び、本発明は更に上記のディスク部材を受容するように仕上げられ、且つ比較的ゆっくりとした時計方向及びゆっくりとした反時計方向での部材の回転を可能にする高速遠心モード、そして更には比較的低速の進行モードにおいて選択的に作動することができるようにコントロールすることのできる遠心システムにまで及ぶ。

好ましくは、当該遠心システムはステッパーマーターを有し、これは主要遠心ローターに直結しているか、又はギヤーシステムを介してそれに接続されているよい。

当該システムのコントロールはマニュアル式、又はコンピューターを介しうる。

本発明の好適な態様を例示のみのため、以下の図面を参照しながら説明する：

図 1 は回転可能ディスク部材の平面図である；

図 2 は流体を受容するための圧縮可能部材の詳細を、その作動原理の具体的観点と一緒に示す；

図 3 及び 4 は図 1 に示す態様を利用する当該装置の作動方法の様々な図を示す；そして

図 5 はディスク部材、キャップ部材及び遠心器の回転装着を示す断面破断図である。

図面を参照すると、図 1 はディスク部材 1 の形態における当該装置を示す。デ

ディスク部材1は、反応チャンバー8に流路6を介して結合した遠心チャンバー4と連絡する入口ポート部2を含む。この反応チャンバー8は様々な流路10を介して様々なリザーバーに結合している。そのリザーバーには、廃棄物貯蔵チャンバー12、一式の分析用セル16、並びに第一及び第二液体注入チャンバー18, 20を含む。通気管22も設けられている。目印24は出発点であり、それよりディスク1の回転方向が様々な角度位置において規定される。この目的を以下に説明する。

各分析用セル16（一定容積の計量セル）は検査サンプルの中に存在する抗原と反応する特定の酵素を含み、サンプルを支持する溶液の変色又は溶液の誘導蛍光の阻害を引き起こす。目視検査並びに自動検出及び測定の双方のための様々な比色分析が知られる。分析用セル10の経路10bは広いボア（口径）であるか、廃棄物貯蔵部14に至る出口ボア14は以下の説明を理由に狭いボアである。

ディスク1は導入サンプル（被検物）を、ウェット試薬、ドライ試薬又はその双方を包含する1又は複数のウェットケミストリー処理工程に委ね、サンプルが慣用の実験室において付されるのと似か

よった方法及び材料で処理されるようにする。これは当該装置内で全て達成される。かくして、当該装置は複数の主たる有益性、例えば操作の多様性、衛生的な操作、サンプル間での交差汚染からの解放、及び長い棚寿命を供する。

典型的には当該装置は直径70mm、厚さ5mmのディスクの形態をとるが、その他の形状も均等に有用である（例えば四角形又は六角形）。流路10a及び10bは毛细管サイズ、例えば0.2mm、そして典型的には直径0.5mmより大きく、これにより流体は自然重力作用のもとで比較的自由に流動できる。液体の貯蔵及び液体の分注のための注入チャンバーは（図2と共に以降により詳しく説明する）直径3mm、そして長さ10~20mmである。これらの寸法は約30~500マイクロリッターの範囲の処理サンプルサイズに合う。

使用の際、反応チャンバー8は直径が約0.6mmのガラスビーズ26の凝集体を含む。この直径はビーズが、それが滞在するチャンバーから追い出されないのに十分な大きさであるが、サンプル流体内における拡散過程により容易にアクセス可能な合理的な大きさの表面積を供するのに十分に小さい大きさであることを確実

にする。理想的には、流体中の全ての箇所が最も近いビーズ表面の100マイクロ以内にある。ビーズ26は化学物質を固定することのできる惰用のビヒクルであり、なぜならそれらは「注ぐ」ことができ、そして更に装置計測されうるからである。ビーズ直径の極端な実用的範囲は0.1mm乃至3.0mmである。これらのビーズの直径は0.5~1.5mmの範囲にあるのが好ましい。

注入チャンバー18及び20はそれぞれインジェクター装置として働くシリンダーリザーバー30を含む。各チャンバーの内側には不浸透性の上面及び下面34を有するフォーム材料32が載っている。吸収フォームプラスチックスポンジ様材料がピストン本体32のために好ま

しい。かかる材料は開放孔構造を有するものと規定する。このことは、この材料が流体を吸収して保持することを意味する。ピストン32の上面及び下面34はフォームプラスチックより成ってもよい。ピストン32の上面及び下面34は不浸透性であり、ピストン本体にチャージングを施すときに全ての吸収流体の蒸発又は漏出が阻止されるようになっている。他方、上面及び下面はシリコーンゴム材質又はワックス／グリース含浸材質を含んで成る。このような材質はシリンダーを規定する装置の内面に対する良好な相似(conformal)嵌合をも保証しうる。

このタイプのピストン32は吸収フォーム材料のシート（必須のピストン長さと同じ厚みを有する）にその上面及び下面上に不浸透性材料をコーティングし、次いでそのシリンダーに回転式中空ドリルタイプシステム（図示せず）で穴開けすることにより作る。点線で示すアクチュエーター棒36が任意的にピストン32の圧縮のために供されている。他のアクチュエーター手段を供してよい。

ディスク1及びローター装着の断面図である図5を参照すると、ディスク1はディスク1の本体に結合した透明プレート50を有することがわかりうる。ディスク1の下面は中央半球アラインメントガイド52及びその周囲に配されたアラインメントドッグ54を有す。ガイド52及びドッグ54は、ボルト72及びボルト穴74により電気モーター（図示せず）のメインローター素子70に装着されるように仕上げられているディスク装着アダプタープレート60の対応のガイド62及び64と合致する。アダプタープレート60は2つの正反対に対立した柔軟部材66を有する。使用

の際、部材66は指圧により外方向へと動いてディスクがアダプタープレート60の中に固定され、次いでディスクの上にはねもどってディスクを固定保持できる。このローターは鉛直方向に対して45°の角度で装着され、従ってこのディスクも似たような角度となる。

図2 a ~ d はリザーバー30及びピストン32の作動の概念の模式図を示す。上記の通りフォームピストン32を含む、セル及び試薬を特定の時期に注入するチャンバー「A」を示す。製造の際、ピストン32をシリンダー30の中に部分的に挿入し、フォームピストン32の本体の短い区域が露出するようにする。包装する直前に、一定の計量済み液体試薬を自動滴定器（図示せず）を介して露出したフォームピストン32に加える。このフォームは試薬を吸収し、そしてピストン32をシリンダー30の中に押し込み、不浸透性上面34が図2 a に示すようにセル表面（又はそれより若干下）においてあふれが生じるようにする。この状態で、任意の流体がリザーバーから逃げてしまうための蒸発経路はない。それはシリンダー壁及びピストン32上の不浸透性面34により密閉シールされている。試薬をチャンバー「A」に移す必要があるとき、押棒（アクチュエーター36）を矢印の方向で挿入し、図2 b に示すようにピストンを圧縮する。ピストン32は密閉シールされているため、それは図2 c に示すようにシリンダーの中で、その不浸透性下面が接続チューブ33の下にまで下方向に移動する。この段階で、試薬がフォームピストン32からチャンバー「A」へと逃げるための流路がチューブ33伝いにでき、そして更にピストン32の圧縮は試薬をチャンバー「A」の中に注入する。ピストンが完全に圧縮したら、押棒を引き抜き、そしてピストンは押しつぶれたままであるか、又ははねもどり、通気管35及びチャンバー「A」の上方領域を介して空気を吸収する。これは材質及びセル形状に依存する。いずれにせよ、正確な量の試薬が必須の区画に選定時に注入される。この注入過程は要件に依存して早くても遅くてもよく、そして数工程（例えば4工程、25%の滴定率）において実施されうる。

本発明を利用した免疫アッセイについての典型的な状況系列を示す図1、3及び4を参照すると、ディスク1の位置変化に、遠心チャンバー4に隣接する目印

24の観察を後続させることができる、図5に示すアダプターを用いてディスクを遠心器に装着した後のその状況系列を以下に説明する。

記述の系列は8つの工程を含んで成る。その他の多種多様な系列が可能であることが明らかであろう。

1. サンプルの獲得。血液サンプル(約30 μ l)を入口ポート2を通じて遠心チャンバー4の中に、ディスク1を180°の位置に設置して注入する。この位置では、遠心チャンバー4の軸は鉛直下向きにあり、そして液体は遠心チャンバーの中に残る傾向にある。

2. 赤血球分離。血液サンプルを遠心器により「遠心下降」させ、サンプル中の赤血球を沈殿させる。次いでディスク1はマーカー24が180°、即ち、遠心チャンバー4に隣接する位置にもどす。この位置を図3bに示す。

3. 血清分離及びアフィニティートラッピング。遠心チャンバー4の中の血清を反応チャンバー8の中に、ディスク1の位置0°に対して反時計方向での段階式回転によりデカンテーションし、図3に示すように血清が流路6を通して重力によりチャンバー8の中に流入するようにする。赤血球は遠心チャンバー4の後方に残る。そのすぐ後、血清中の抗原は、ガラス(又はセラミック)ビーズ26の表層上に事前の操作で標識(結合)しておいた抗体に結合する。

4. 血清の除去。血清をチャンバー8から流路10に沿ってリザーバー12へと排液する。リザーバー12は以降一次廃棄物貯蔵部12と称する。これはディスクを位置270°にまで回転させることにより行い、そして図3dに示す。廃棄物貯蔵部には流体を拘束するための多孔質フォーム又は濾紙材質(図示せず)を含む。血清中の抗原-

抗体複合体はビーズ26に標識されたままである。次にディスク1を位置180°にまで時計方向でもどす。

5. 洗浄。ディスクを0°の位置にもどし(図3cを参照しながら上記工程3で説明した通り)、そしてフォームピストンインジェクター30をアクチュエーター棒36を用いて圧縮する。これは開放セルフフォームピストン32内に含まれているすすぎ溶液を反応チャンバー8に注入するように働く。洗浄工程を図4aに示す

。図に示すようにディスクの適正な角位置への移動は混合目的のために溶液を移動させるのに十分である。しかしながら、その他のタイプの攪拌をこの段階で実施してよい。ディスク1をゆっくりと上方向に1秒当り1回転、即ち、溶液が反応チャンバーに残らないのに十分な速さであるが、大きなg力がかからない速さで遠心すると、チャンバー中のビーズのまわりの溶液は攪拌され、反応がより効率的且つ迅速に起こることを助ける。他方、振動床（図示せず）をこれを達成するために設けてよい。

6. 洗浄溶液の除去。すすぎ溶液を一次廃棄物貯蔵部12の中に、ディスクを位置270°（図4bに示す）にまで回転させ、次いでそれを反時計方向で0°の位置にもどすことによりデカンテーションする。この段階で、反応チャンバー中の唯一の化学物質は清浄な抗体-抗原複合体である。

7. 溶出を図4cに示す通りに0°の位置で行う。チャンバー20のピストン32の中に含まれている溶出溶液を反応チャンバー8の中に、ピストン32を圧縮し、そして溶液のpHの変化を及ぼすことにより放出させる。これは抗原-抗体結合を破壊し、それ故拘束された抗原を再び溶液の中に放出させる。

8. 計量及び光学測定。最後に、反応チャンバーの内容物を、ディスク1を位置90°にまで回転させることにより、光学検査のため

の複数の一定容積の分析用セルの中へとデカンテーションする。これは図4cに示す。この一定容積の分析用セル16は一定容積のセルそれぞれにつながる比較的大きいボアの入口ポート10bを含んで成る。比較的小さいボアの出口チューブが各セルから共通廃棄物リザーバー14に至っている。かかる構造はその充填レベルに依存する流体インピダンスを有する。流体は狭いボア区画に達するまで各セル16の中で比較的容易に流れることができ、その段階で流体をセルの中に導入し続けるのに必要な力は大きく上昇する。この時点で、最も低い抵抗の経路に沿って最も容易に流れる流体は隣接セル、等々へと導かれる導管へとそれる。かくして、セル16それぞれは一個づつ効率的に充填される。これはセルの連続充填を保証する。各セルが一旦充填となるとごくわずかな更なる流体しかその中に流入せず、それ故セルの中の有効容積は十分に規定される。これは定量的な測定観点から重

要でありうる。

また、流路の直径；その交差汚染の変動；及びそれらにより形成されるループ又は屈曲の慎重な選択により、一のリザーバーから別のリザーバー、又はリザーバーから分析用セルへと流れる流体に所定の遅まった時間を導入することが可能となる。効率的には、流路は流体論理回路(Fluid logic circuit)を規定するように形成でき、従って、例えばサンプルを容量で2以上に分割し、そして一のサブサンプルを流路に沿って反応チャンバーに直接導き、他方のサブサンプルをディレーラインを介して別のチャンバーに送り、別の所定の状況で別の反応に委ねることができる。

通気管22は、流体の頭上の空気を追い出すことにより流体が自由に運動できることを保証する。通気管22は非臨界容積に結びつくような形態をとり、任意の過剰流体が化学分析を妨害しないことを保証する。

本発明のディスク型態様は、最終アセンブリーの上半部及び下半部である2つの合成プラスチックモールド成型の態様において簡単に製造し得る。下半部モールドはチャンバー、リザーバー、セル、導路及び注入シリンダーの下半分を規定するくぼみ及びへっこみを含む。上半部モールドは注入シリンダーの上半分を規定するくぼみのみを含む。更なる要素がいずれか下半部において適当なキャビティーの中に設けられていてよい。ディスクの上半部を下半部に結合させる。限定することなく、更なる要素を言及する：

1. フォームピストンインジェクター（試薬が予め負荷されているか、又は分散前のその後の負荷のためにドライである）。
2. 吸収材料（廃棄物リザーバー又は貯蔵部、例えば多孔紙パッド）。
3. 受動又は抗体標識されたガラス／セラミックマイクロビーズ。
4. 凝集防止用のヘパリン負荷ゲル又は紙。
5. 酵素負荷紙ディスク（セル測定用）。

上半部と下半部との結合は本出願人の認定米国特許US-A-4,865,716に記載の多孔質ガスケット技術又はその改良を利用して達成し得る。例えば、ティッシュペーパー又はポリマーのガスケットにワックス又は低温熱性グルーを含浸させ、そ

してグルーから隔離された領域に開口部が設けられるようにパンチ開けして形状化する。次に、このガスケットを、それら2つの半部を互いにスナップ嵌めすることによりディスク1の上半部及び下半部の間にはさみ込む。次いでこのアセンブリーをワックス（典型的には55℃）又はグルー（典型的には110℃）の融点より高い熱サイクルに付し、これによりそのアレンジメントをシールさせる。ディスクアセンブリーの両半部の中に成形された機械的位置合せフィーチャーは非常に正確な整合

及び「スナップ嵌め」を保証する。

かくして、本発明は少なくともその好適な態様において下記の利点を有する：

上記の方法に施す改良は態様を反映するようになされうる。

1. 全てのサンプル及び試薬流体が密閉環境の中に収容され、その結果本発明は使用の際に衛生的である。

2. 本発明は多種多様なアッセイに仕立てることができ、そして単一のタイプ特製でない。

3. 成分は全て安価であり、そして製造及び集成は簡単である。

4. システムの自動化は簡単なコントロールシステムを用いて実用化される。

5. 進行する分析の目視検定が可能である。

6. 本発明の携帯（無装置）バージョン（現場作業用及び発展途上国用途のため）が可能であり、それにおいては四角形、五角形又は六角形等の形状のクレジットカードバージョンをその任意の縁で立させ、それ故適当な期間及び／又は適当な順序での手動式回転及び配置が可能となる。

7. 内部流体分注手段が選択的である；かくして、複数種の試薬を別々の時期に、且つ異なる割合で投与できうる。

8. 内部流体分注手段は正確である。

9. 内部流体分注手段は気密であり、それ故長期棚寿命が供される。

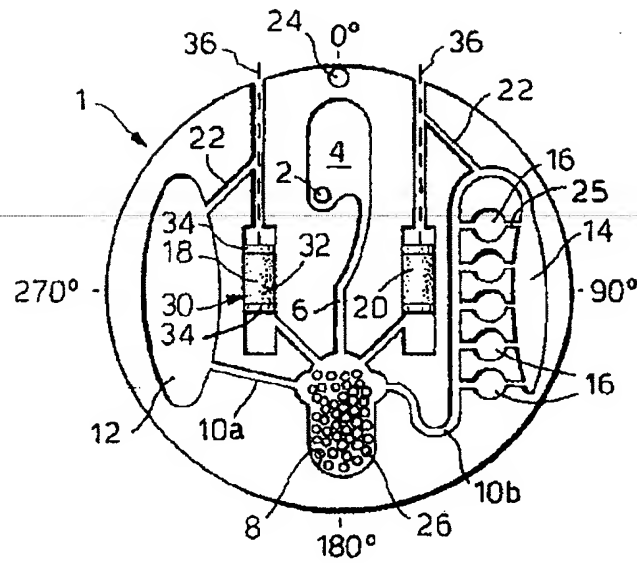
10. 経路の角は丸い又は湾曲しており、鋭利な角での又はそのまわりでの物質の堆積が防がれている。これは製品の製造の際の型からの取り出しをも改善する。

11. 経路の表面の湿潤性はそれらに糖又はこれに類する物質の微細層をコーティングすることにより改善できうる。

本発明は例示したが、本発明の範囲を逸脱することなくその変更が可能である。例えば、当該装置は放射線のバンドが透過性である材料より成つてよい。光学リーダーが分析用セル16の隣りに配され、セルの変色を監視又は検出することができる。任意の変色のシグナル表示はセルの中のサンプルにより吸収又は反射されうる。光学リーダー、例えば光ファイバーをサンプルにアレンジして色調変化を検出し、それをディスプレイ、分析又は分析のための隔離実験室への伝達のための電気シグナルへと変換させることができる。後者の場合、伝達は例えば電話線又はGSM回線を介しうる。ディスク部材、リーダー、及びリーダーにより得られるシグナルを電子シグナルへと変換するための手段を含んで成るシステムはモデムの如き高速電子データリンクに接続してよい。このようにして形状化することで当該システムはシグナルを分析鑑定のための遠隔実験室へと伝達するのに利用できうる。他方、遠隔分析は分析用セル由来のシグナルを受容するようにプログラムされたコンピューターを用いて実施してよい。このようにプログラムされたコンピューターは数百の分析又は診断を実施できうる。

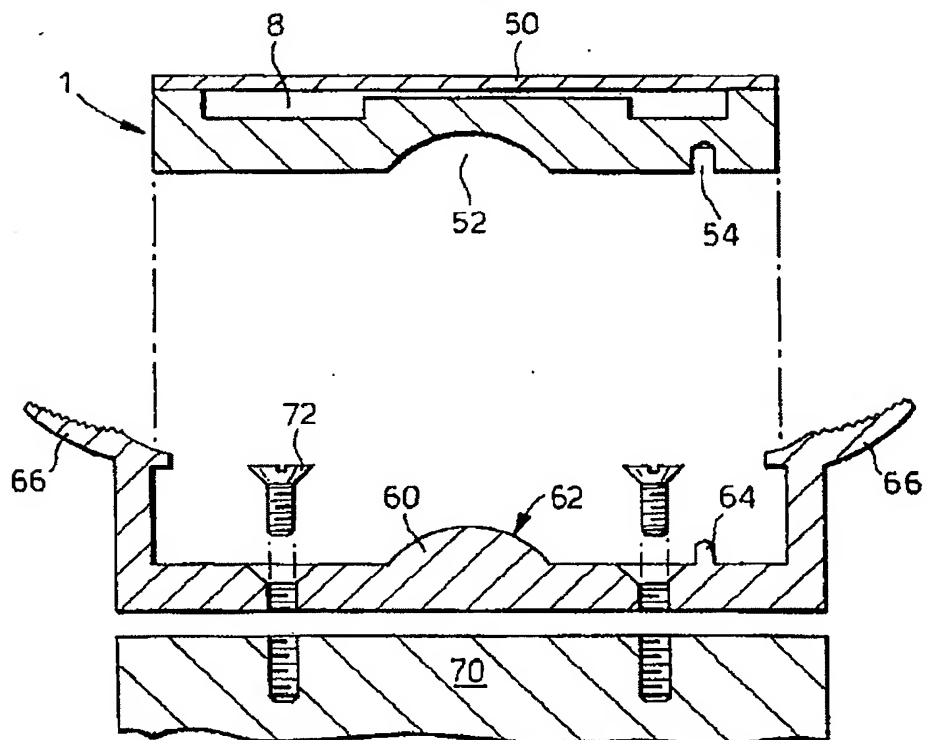
【 図 1 】

Fig.1.



【 図 5 】

Fig.5.



【 図 2 】

Fig.2a.

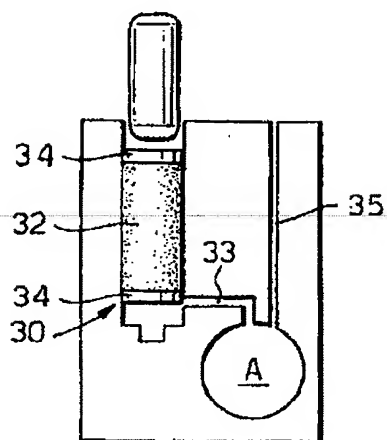


Fig.2b.

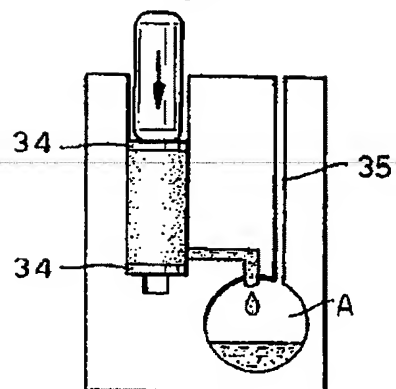


Fig.2c.

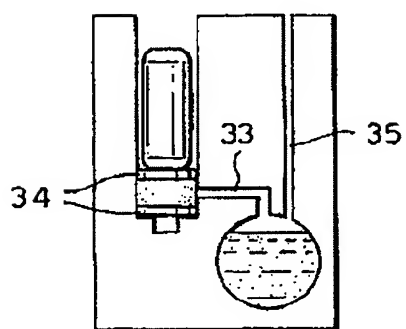
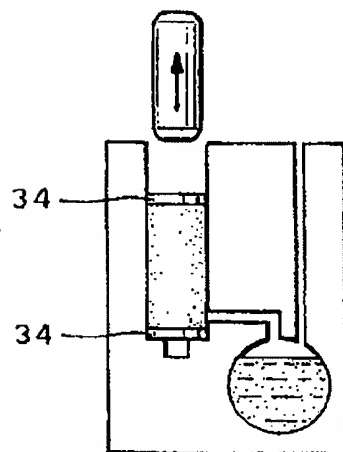


Fig.2d.



【 图 3 】

Fig.3a.

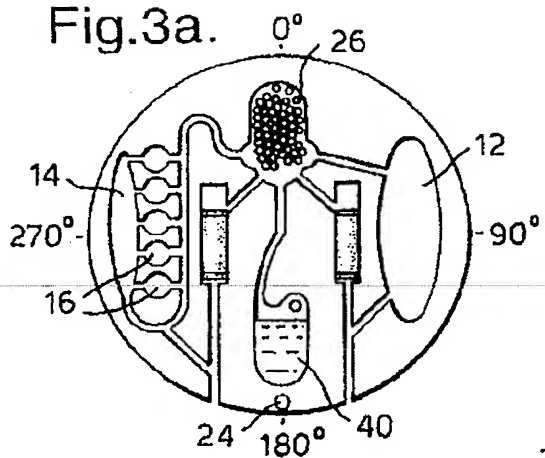


Fig.3b.

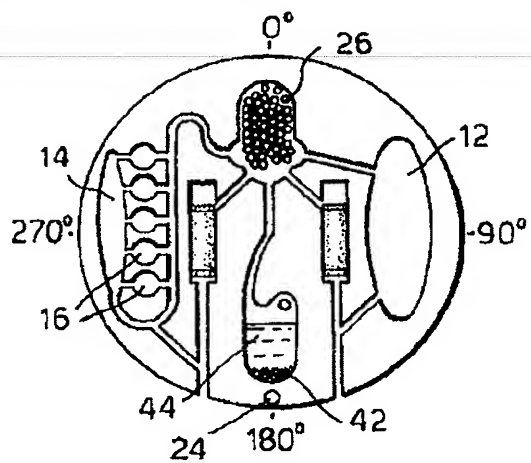


Fig.3c.

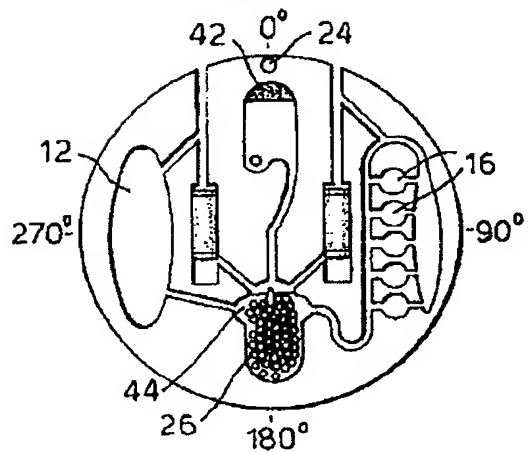
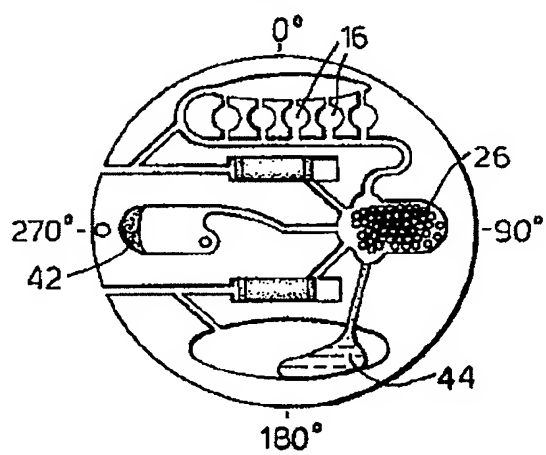
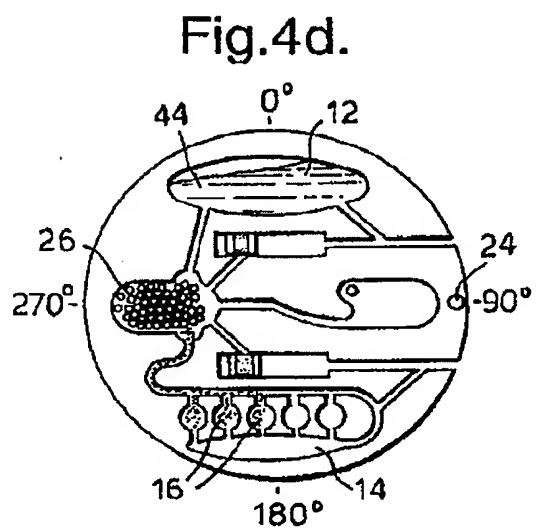
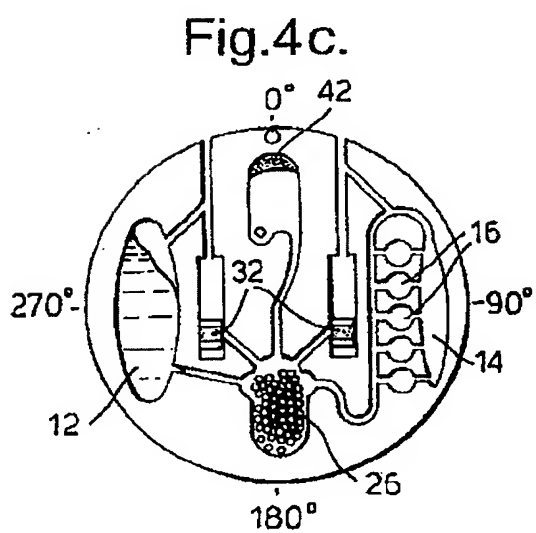
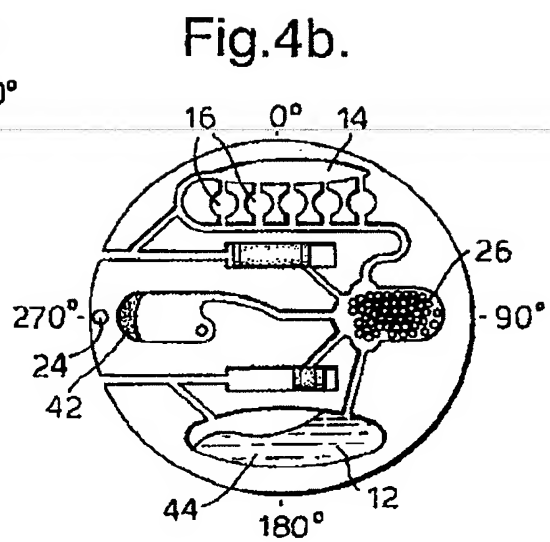
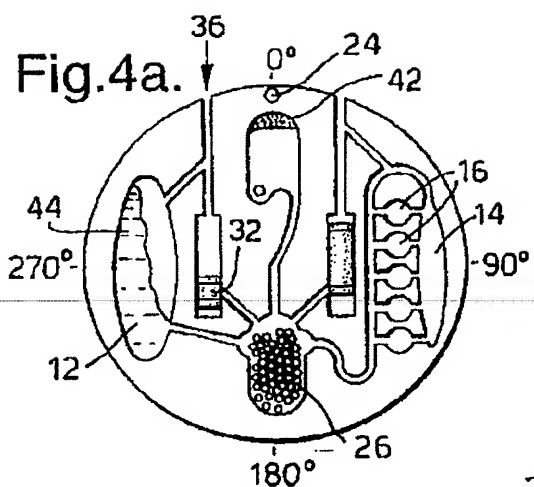


Fig.3d.



【 图 4 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 G01N21/07 B01L3/00		Inter. Appl. No. PCT/GB 97/02661
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 G01N B01L		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 297 394 A (MILES INC) 4 January 1989	1,3,6,
A	see column 10, line 37 - column 14, line 49; figures 3-7	14-16, 4,8-10, 19
A	EP 0 197 865 A (GUIGAN JEAN) 15 October 1986 see page 6, line 18 - page 8, line 16; figures 3-20	1-10,15, 16,19
A	US 4 985 204 A (KLOSE SIGMAR ET AL) 15 January 1991 see figure 2; example 1	1-4,6,8, 14-16,19
A	US 5 160 702 A (KOPF-SILL ANNE R ET AL) 3 November 1992 cited in the application see column 7, line 4 - column 8, line 19	1,4,5,8, 10,19
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are filed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 29 January 1998		Date of mailing of the international search report 09.02.98
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5318 Patentstrasse 2 AL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Hodson, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. No.
PCT/GB 97/02661

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 162 237 A (MESSENGER LOWRY J ET AL) 10 November 1992 cited in the application see column 6, line 47 - column 7, line 2 see column 10, line 48 - column 12, line 24; figures 3-5 ---	1,2,4,6, 8-10,14, 15,19
A	EP 0 228 120 A (INSTRUMENTATION LAB SPA) 8 July 1987 see the whole document -----	17,18

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB 97/02661**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 21
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Rule 39.1(iv) PCT - Diagnostic method practised on the human or animal body

2. ☒ Claims Nos.: 22, 23
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
Claims 22 and 23 contain no features other than references to the description and the drawings. Their scope is therefore so unclear as to exclude a meaningful search.

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Appl. No.

PCT/GB 97/02661

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0297394 A	04-01-89	US 4892708 A	09-01-90
		AU 596017 B	12-04-90
		AU 1850488 A	05-01-89
		CA 1310624 A	24-11-92
		DE 3882828 A	09-09-93
		DE 3882828 T	11-11-93
		JP 1025058 A	27-01-89
		US 5089417 A	18-02-92
EP 0197865 A	15-10-86	FR 2579756 A	03-10-86
		AU 5418886 A	02-10-86
		JP 61264263 A	22-11-86
		US 4673653 A	16-06-87
US 4985204 A	15-01-91	DE 3706718 A	15-09-88
		EP 0281112 A	07-09-88
		JP 2025522 C	26-02-96
		JP 7058292 B	21-06-95
		JP 63231266 A	27-09-88
US 5160702 A	03-11-92	NONE	
US 5162237 A	10-11-92	US 4990075 A	05-02-91
		AU 3256489 A	12-10-89
		CA 1330197 A	14-06-94
		EP 0339277 A	02-11-89
		JP 2022560 A	25-01-90
		US 5084397 A	28-01-92
		AU 517947 B	05-12-91
		AU 5779490 A	17-01-91
		CA 2018323 A	11-01-91
		EP 0407827 A	16-01-91
		FI 98862 B	15-05-97
		JP 3046566 A	27-02-91
EP 0228120 A	08-07-87	CA 1277511 A	11-12-90
		DE 3685009 D	27-05-92
		JP 1932601 C	26-05-95
		JP 6060902 B	18-08-94
		JP 62157573 A	13-07-87

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

Information on patient family members

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0228120 A		US 4726683 A	23-02-88